

UNIVERSITE DE CAEN
FACULTE DE MEDECINE

Année 1974

N° 148

T H E S E
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

M. PAJOT Serge
né le 6 novembre 1946 à Saint-Aubin-sur-Mer

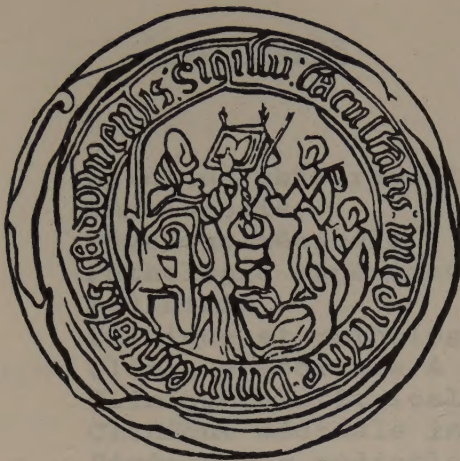
Présentée et soutenue publiquement le **29 AVR. 1974**

Titre de la Thèse :

LES MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES
du SYNDROME de GOUGEROT-SJOGREN

*(à propos d'un cas associant bronchectasies
et fibrose pulmonaire interstitielle diffuse)*

Président : M. J. LEMENAGER, Professeur



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN fondée en 1438

PROFESSEURS AIDE-CHAIRES

MM.	TRUSPOWSKY	Biologie médicale
	IZARD	Histologie et Embryologie
	BORREL	Immunologie, Virologie
	PAULING	Psychiatrie
	THIRIAUX	Histologie et Embryologie
	VERGÈRE	Pathologie Génétique

MAÎTRES DE CONFÉRENCES AGGREGÉS

MM.	BADIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BEZARD	Chirurgie générale
	DAVERNE	Electrocardiologie
Mlle.	DENZIS	Radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	GAUBERT	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
	GRIGNON	Chirurgie générale
	LECHEVALIER	Neurologie
	LETHIAUX	Biologie médicale
	LOYAU	Rhumatologie
	MARTIN	Anatomie pathologique
	MUREL	Psychiatrie
	MOULIN	Pharmacologie
	MULLER	Ophthalmologie
	QUESTEL	Anesthésiologie
	THOMAS	Immunologie, Hématologie

ANASTASIOU Radiologie (Maitre de conférences Associé).



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de Caen fondée en 1438



FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM.	EVRARD	Clinique chirurgicale A
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
	LEMENAGER	Clinique médicale A
	LEVY	Clinique obstétricale
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	MORIN	Séméiologie médicale
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologie
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	IZARD	Histologie et Embryologie
	MOREL	Bactériologie, Virologie
	POILPRE	Psychiatrie
	THERET	Histologie et Embryologie
	VENEZIA	Pédiatrie, Génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BEZARD	Chirurgie générale
	DAVERNE	Electro-radiologie
Mle.	DENIZET	Radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	LECHEVALIER	Neurologie
	LEYMARIE	Biochimie médicale
	LOYAU	Rhumatologie
	MANDARD	Anatomie pathologie
	MOREL	Psychiatrie
	MOULIN	Pharmacologie
	MULLER	Gynécologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	THOMAS	Immunologie, Hématologie
	ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).

A nos Présidents de thèse

Monsieur Le Professeur LECHEVALIER

Au Docteur DESCHAMPS

Maître de conférence agrégé de Dermatologie

Au Docteur LECHEVALIER

Maître de conférence agrégé de Neurologie

Au Docteur LOYAU

Maître de conférence agrégé de Rhumatologie

qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de
thèse.

Il nous a inspiré le sujet
de ce travail et nous a
assisté de ses conseils

Qu'il soit assuré de notre
respectueuse admiration et
de notre reconnaissance pour
la sollicitude et la sym-
patie dont il a fait preuve
à notre égard.

Qui ont bien voulu juger cette thèse

A mon Président de thèse
Monsieur le Professeur LEMENAGER

qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse.

Il nous a inspiré le sujet
de ce travail et nous a
assisté de ses conseils
éclairés.

Qu'il soit assuré de notre
respectueuse admiration et
de notre reconnaissance pour
la bienveillance et la sym-
pathie dont il a fait preuve
à notre égard.

A ma Femme,

Avec toute ma tendresse

A ma Soeur

A mes Parents

qu'ils soient remerciés en ce jour des
sacrifices et des efforts qu'ils ont
consentis et sans lesquels rien n'aurait
été possible.

Au Docteur GIRAUX

avec toute mon amitié

A Mr. et Mme. FICHOT

avec toute ma reconnaissance

A tous mes Amis

A mes Grands-Parents

A mes Beaux-Parents

avec toute mon affection

D) In définitive

- 1) Les atteintes bronchiques
- 2) Les atteintes de la fonction respiratoire

V - Essai pathogénique

- 1) Existence d'un syndrome lympho-exocrinien
- 2) Insertion dans une maladie auto-immune
- 3) Activation du tissu lymphoïde

VI - Conclusions

VII - Bibliographie

LES MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES

du

SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN

(à propos d'un cas associant bronchectasies et
fibrose pulmonaire interstitielle diffuse)

I - INTRODUCTION

- - - - -

Il est devenu classique de définir le syndrome de GOUGEROT-SJOGREN par l'association de deux au moins des trois critères suivants : kérato-conjonctivite sèche, xérostomie et polyarthrite rhumatoïde. A ces trois éléments fondamentaux peuvent s'ajouter des manifestations variées. Parmi celles-ci, les manifestations respiratoires sont encore peu connues.

Ces **manifestations** respiratoires du syndrome de GOUGEROT-SJOGREN ne sont pas rares elles consistent :

- d'une part, en épisodes de bronchites ou de broncho-pneumopathies aiguës à répétition, en fibrose pulmonaire et en dilatation des bronches. Ces troubles semblent la conséquence de l'absence ou de la diminution de la sécrétion de mucus bronchique. L'hyposécrétion est due à une infiltration lymphocytaire qui entraîne la dégénérescence des glandes bronchiques. L'infiltration lymphocytaire peut s'étendre et faire place à une fibrose interstitielle.

- d'autre part, en "pseudo-lymphomes" formations tumorales intraparenchymateuses de nature lymphoplasmocytaire dont la bénignité ou la malignité ne peut être affirmée.

La présente étude nous a été suggérée par un cas de syndrome de GOUGEROT-SJOGREN associant une dilatation des bronches à une fibrose pulmonaire interstitielle.

II

OBSERVATION PERSONNELLE

Madame JOS.....Simone - 68 ans

- En 1961, hospitalisée pour une diarrhée prolongée qui fait discuter un syndrome de malabsorption.

Présente déjà des épisodes bronchiques répétés.

- En avril 1967, hospitalisation pour troubles bronchiques répétés conduisant au diagnostic de dilatation des bronches basale droite confirmé par une bronchographie lipiodolée.

L'exploration fonctionnelle respiratoire confirme un déficit obstructif avec VEMS/CV : 57 %, VR/CT : 51 %.

Il existe déjà une chute sensible de la DLCO à 13 pour une normale de 19.

- Mais surtout, se trouvent réunis les éléments d'un syndrome oculo-salivaire évoquant le syndrome de GOUGEROT-SJOGREN :

- parotidite douloureuse bi-latérale
- kératite striée avec diminution de la sécrétion lacrymale.
- sialographie révélant une dilatation canalaire (fig. 2).

Il n'existe aucun phénomène rhumatismal mais cependant la sérologie s'avère positive :

latex ++, WAALER-ROSE +++ , VS : 88

La recherche de cellules de HARGRAVES est négative ainsi que le test des rosettes.

- En 1970, hémiplégie gauche.

- En 1972, nouvelle hospitalisation pour infarctus myocardique antéro-septal.

L'examen vasculaire révèle des pouls fémoraux perçus mais des pouls poplités abolis.

- C'est alors seulement que se précise le syndrome rhumatismal sur le plan clinique :

- douleurs des doigts et des orteils avec perte de sensibilité tactile évoquant plutôt une neuropathie périphérique qu'une véritable souffrance articulaire.
- cependant, aspect scléro-dactylique fissuré au niveau des doigts.

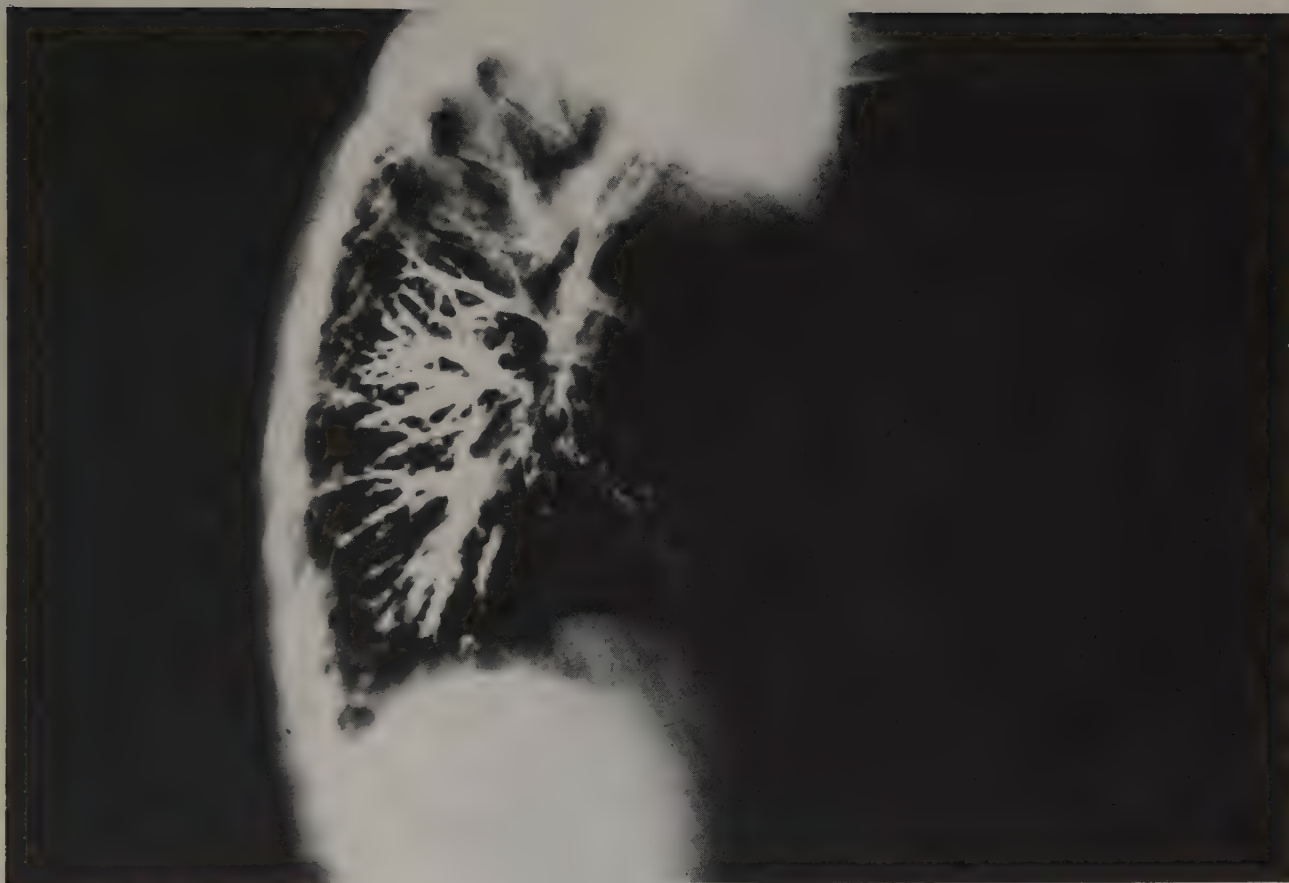
L'examen de l'oesophage s'avère normal.

- anémie à 3 900 000
avec 3 400 globules blancs cette leucopénie faisant obstacle au recours aux immuno-supresseurs (Chloraminophène).

- C'est alors que la radiographie pulmonaire révèle une image de fibrose diffuse, légèrement ébauchée, principalement vers les bases, outre l'augmentation du volume ventriculaire gauche.

L'exploration fonctionnelle respiratoire révèle alors :

- CV : 1 770 pour une normale à 2 520
- VEMS : 1 080 pour une normale à 1 725
- VEMS/CV : 63,5 % pour une normale à 68,5 %
- VR/CT : 44,8 % pour une normale à 33 %
- CT : 3 082 pour une normale à 3 075
- la TLCO est effondrée à 5,32 pour une normale à 13,5 ml par mn.



- FIG. 1 -

Bronchographie lipiodolée :
Dilatation des bronches basale droite

Avril 1967



- FIG. 2 -
Sialographie :
Dilatation canalaire
Avril 1967



- FIG. 3 -

Fibrose pulmonaire interstitielle diffuse aux bases

Juillet 1972

iii

LE SYNDROME DE SJOGREN ..

C'est une association morbide comportant une kérato-conjonctivite sèche, une xérostomie et fréquemment une atteinte rhumatismale.

La kérato-conjonctivite sèche est connue depuis plus d'un demi-siècle des ophtalmologues son association avec un syndrome sec concernant les glandes salivaires et muqueuses a attiré depuis la communication de GOUGEROT en 1925, l'attention des dermatologues et des otorhinolaryngologistes. Mais ce n'est que depuis les travaux de MULOCK HOUWERS en 1927 et surtout ceux de SJOGREN en 1932 et 1933 que les rhumatologues s'intéressèrent au problème devenu celui d'un syndrome arthro-oculo-salivaire.

Etude clinique

C'est une affection rare mais non exceptionnelle ; SJOGREN la retrouve une fois sur deux mille malades de consultation ophtalmologique. Dans 70 % des cas cette affection atteint la femme après la ménopause. Elle s'installe de façon progressive et il n'est pas rare de ne voir la malade qu'après plusieurs années d'évolution. Elle se caractérise par :

- 1°) des manifestations oculaires
- 2°) des manifestations bucco-pharyngées
- 3°) un troisième élément généralement représenté par une polyarthrite rhumatoïde mais parfois remplacée par une des quatre grandes connectivites.
- 4°) enfin des manifestations variées et parmi celles-ci des manifestations respiratoires.

I) Les manifestations oculaires

La kérato-conjonctivite sèche, sa date d'apparition est variable elle peut être le premier signe de la maladie, s'associer aux autres manifestations, ou ne survenir que tardivement.

a) Signes fonctionnels

Le malade se plaint de sécheresse oculaire avec sensation de brûlure, impression de corps étranger conjonctival contrastant avec une absence de larmoiement. Cette blépharo-conjonctivite peut s'accompagner d'une atteinte cornéenne et c'est alors pour des ulcères de la cornée que l'on examinera les malades. Enfin la sécheresse oculaire peut être découverte au cours d'un examen systématique.

Le malade ne peut plus pleurer, les excitations diverses telles que l'épluchage d'un oignon, l'exposition au vent, au froid, à la poussière sont incapables d'exciter la sécrétion lacrymale. A l'interrogatoire on recherchera l'existence de tortillons blancs que le malade extrait de ses yeux le matin, souvent en grande abondance. Il s'agit d'un produit de la desquamation de l'épithélium conjonctival.

b) Signes objectifs

On constate une accélération du clignement palpébral dépassant trente par minute au lieu de huit à quinze. La conjonctive palpébrale est rougeâtre, sur le rebord des paupières présence de sécrétions visqueuses accolées en filaments. La conjonctive bulbaire est parfois légèrement oedémateuse et dans les cas avancés elle a perdu son éclat normal.

Tests appréciant le degré de l'atteinte oculaire

Trois épreuves vont venir confirmer le diagnostic de kérato-conjonctivite sèche :

a) le test de SCHIRMER : c'est une épreuve quantitative qui a pour but de mesurer la sécrétion lacrymale. On utilise deux bandes de papier filtre rectangulaire de 35 mm de long sur 5 mm de large. Après avoir replié chaque bande sur 5 mm à une extrémité, on insère cette partie dans le lac lacrymal sans anesthésie, on le laisse en place 5 mn les yeux fermés, puis on mesure la longueur de papier imprégnée par les larmes

en ne tenant pas compte de la partie repliée. Un sujet normal doit mouiller plus de 15 mm, entre 10 et 15 mm la diminution est légère, au dessous de 10 mm elle est franchement pathologique. Il est des individus qui ont une conjonctive si peu sensible que malgré une glande normale, 10 mm parfois même seulement 3 mm se recouvrent d'humidité. C'est pourquoi SJOGREN préfère le test de SCHIRMER modifié. Après avoir anesthésié la conjonctive, on insère une nouvelle bande puis on excite la muqueuse nasale avec un pinceau imbibé d'ammoniaque ou d'un autre produit irritant. Au bout de deux minutes on mesure la partie humide de la bande qui doit normalement être longue d'au moins 15 mm.

b) la coloration au Rose Bengale : les cellules conjonctivales et cornéennes sont lésées par la sécheresse et cette lésion est mise en évidence par les colorants vitaux qui vont être fixés sur les zones altérées, on emploie comme colorant le Rose Bengale à 1 ou 2 %.

On a trois types de résultats :

- type A : un long triangle rouge occupe la conjonctive de chaque côté de la cornée
- type B : la coloration est réduite à une bande étroite de conjonctive de chaque côté de la cornée.
- type C : la coloration est macroscopiquement non homogène constituant des taches disséminées.

c) l'état du film lacrymal précornéen : ses modifications seraient précoces, le film apparaît nettement modifié visqueux, coulant difficilement, chargé de débris graisseux. Le reste de l'examen oculaire est en règle générale négatif; le volume des glandes lacrymales qui pour SJOGREN est toujours normal ou diminué semble cependant très variable. L'acuité visuelle, le fond de l'oeil, le champ visuel, la sensibilité cornéenne sont normaux. Les voies lacrymales sont perméables.

L'évolution de la kérato-conjonctivite sèche ; elle est lente, les complications sont en général de nature infectieuse :

- ulcères de la cornée à répétition pouvant entamer l'acuité visuelle par les opacités et les déformations qu'ils provoquent.

- kératite filamenteuse plus rare, fugace, caractérisée par l'existence de petits filaments verticaux fixés par une extrémité à la cornée et pendant devant elle.

Anatomie-pathologie : les glandes lacrymales sont atteintes par un double processus de sclérose et de réactions inflammatoires.

II) Les manifestations bucco-pharyngées

Sont dominées par la xérostomie.

a) Le syndrome fonctionnel

Très marqué, occupe souvent le premier plan du tableau clinique. Le malade éprouve une pénible sensation de sécheresse bucco-pharyngée accompagnée rapidement de gêne lors de la mastication et de la déglutition du bol alimentaire. Il est obligé de boire abondamment pour avaler les aliments et certains mets épicés ou acides sont générateurs d'une sensation de brûlure.

b) Examen de la bouche du malade

Les lèvres sont sèches, fendillées, présentant des rhagades au niveau des commissures, la langue dépapillée, vernissée sur sa face et ses bords, est elle aussi sèche elle paraît parfois petite comme rétrécie. La muqueuse de la bouche, du pharynx, a perdu son humidité normale, elle est jaunâtre et assez souvent recouverte de sécrétions filamenteuses. Les dents très fragiles, cassantes tombent de bonne heure, s'émiettant comme mordillées à la pince, suivant leur état évolutif, les glandes salivaires sont soit hypertrophiées (lors de poussées fluxionnaires) soit au contraire atrophiques.

Tests complémentaires :

1) Le test du morceau de sucre

Si le malade pose sur sa langue un morceau de sucre, celui-ci au lieu de fondre en deux à trois minutes, mettra en cas de xérostomie plus de 10 mn à s'humecter.

2) La sialographie

Quatre types de réponse

A) Les formes canaliculaires

Les canalicules visibles sont rigides, élargies, menant à des zones riches en taches lipiodolées. La rétention lipiodolée est évidemment de règle.

B) Les formes micronodulaires

On ne trouve plus de trace du système canaliculaire de la glande. Le champ parotidien est reprédenté par un semis de taches de lipiodol, de taille minime, mais parfois très abondantes.

C) Les formes lacunaires

La systématisation est la même que dans le cas précédent mais les taches de lipiodol sont plus nombreuses, rendant vraisemblablement compte de pertes de substances parenchymateuses plus marquées.

D) Les formes cavitaires

De véritables cavités intraglandulaires sont remplies de lipiodol. Il n'y a plus de systématisation possible. C'est l'image d'une lésion destructive étendue.

Tout comme l'oeil, la bouche est exposée à des complications.

Anatomie Pathologie : la biopsie des glandes salivaires met en évidence au début une éosinophilie de l'épithélium et une infiltration lymphoplasmocytaire dense.

L'évolution se fait habituellement vers la dégénérescence et la sclérose. Cet aspect histologique est tout à fait comparable à ce que l'on observe dans la thyroïdite d'hashimoto.

III) Les manifestations articulaires

Le troisième élément du syndrome est en général une polyarthrite rhumatoïde. La fréquence du syndrome arthro-oculo-salivaire est diversement appréciée ; si SJOGREN estime la fréquence de cette association à 2/3 des cas, Mulock HOUWERS ne la retrouve que dans 50 % des observations et STENSTAM l'évalue à 83 % des malades. Inversement BUNIN estime à 13 % la fréquence avec laquelle on peut retrouver un syndrome de SJOGREN chez des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde. Dans l'immense majorité des cas, il y a précession dans le temps de la polyarthrite rhumatoïde sur la kératoconjonctivite sèche, parfois éclosion simultanée, très rarement précession du syndrome sec. Les manifestations articulaires sont variables : il peut s'agir d'une polyarthrite rhumatoïde vraie, on y retrouve l'anémie, l'éosinophilie sanguine parfois même des nodules sous-cutanés. Par contre dans la polyarthrite rhumatoïde avec syndrome de SJOGREN on retrouve beaucoup plus souvent des phénomènes de RAYNAUD, une splénomégalie, une leucopénie. Pour VANSELOW la présence de cellules de HARGRAVES ne serait pas plus fréquente que dans la polyarthrite rhumatoïde non accompagnée cliniquement.

Les manifestations articulaires du syndrome de SJOGREN ne sont pas toujours aussi bien définies :

- il existe parfois des arthrites assez atypiques mais permanentes et objectives et l'on parle alors de polyarthrite possible. Ce troisième critère du syndrome de SJOGREN l'élément articulaire est le moins constant, il peut manquer ou être remplacé par :

- un LED
- une périartérite noueuse
- une sclérodermie
- une myosite ou une polymyosite

IV) Les signes associés au syndrome de SJOGREN

Le syndrome de GOUGEROT-SJOGREN peut s'accompagner de manifestations plus diffuses et il est nécessaire lorsqu'on examine les malades d'établir un bilan de l'état général, des diverses atteintes des muqueuses, des téguments et des phanères. Il arrive aussi que certaines affections viennent se greffer avec une fréquence statistiquement significative : troubles neurologiques, manifestations thyroïdiennes, vasculaires et musculaires.

a) Manifestations générales

Au cours des poussées évolutives, l'état général des malades peut s'altérer. Ils présentent des clochers thermiques et parfois un état subfébrile permanent. On constate un amaigrissement important avec asthénie et certains malades prennent un aspect de "sénilité précoce".

b) Atteintes des muqueuses

1 - L'atteinte des muqueuses digestives est fréquente : la participation des muqueuses pharyngées et oesophagiennes entraîne des troubles digestifs. L'aspect macroscopique est le même que pour la muqueuse linguale, mais il ne paraît pas y avoir d'atteinte de la musculature et le transit baryté montre des images sensiblement normales.

La muqueuse gastrique peut être touchée par le processus et l'on retrouve fréquemment une diminution considérable et même une disparition complète de l'acide chlorhydrique libre dans le liquide de tubage, même après injection d'histamine. Les troubles fonctionnels sont : dyspepsie, anorexie, digestions lentes. La muqueuse anorectale est pâle avec parfois des troubles vaso-moteurs, sécheresse provoquant une gêne à la défécation, une constipation opiniâtre.

On a décrit aussi :

- une participation pancréatique, responsable d'anorexie et de diarrhée graisseuse.
- des atteintes hépatiques, des hépatomégalies
- des hernies hiatales et des diverticules de l'oesophage

2 - L'atteinte des muqueuses respiratoires a toujours retenu l'attention des cliniciens.

L'atteinte laryngée détermine "un enrouement chronique, permanent et une sensation de sécheresse très désagréable". Les malades se plaignent d'avoir le nez toujours sec, croûteux : il s'agit d'une rhinite sèche, atrophique.

LEHEUZEY (Y.) en 1955 (4), insiste sur l'atteinte de la muqueuse trachéo-bronchique. Il constate une absence de réflexe tussigène lors d'une anesthésie endotrachéale à la pantocaïne faite au cours d'une bronchoscopie. On note "une muqueuse d'aspect légèrement inflammatoire, une sécheresse diffuse et l'absence de toute sécrétion muqueuse".

GOUGEROT (H.) (24) avait déjà noté des bronchites à répétition. Les pneumopathies chroniques ou à rechute sont fréquentes et atteignent 30 % des malades. La fibrose pulmonaire diffuse et la dilatation des bronches sont les deux manifestations respiratoires de notre observation. De même que les infections des glandes salivaires, des yeux et du tractus digestif, elles seraient favorisées par l'altération de l'épithélium, ou une obstruction réalisée par un dépôt de sécrétions épaissies.

c) Manifestations cutanées

Il peut y avoir atteinte des glandes sudoripares se traduisant par une diminution de la sudation. La sécrétion sébacée est aussi amoindrie ; la peau perd sa souplesse habituelle et devient sèche et squameuse. Des pigmentations diverses ont été décrites.

d) Altérations des phanères

Les cheveux sont cassants, ternes et on a pu signaler des cas d'alopécie. Les ongles sont fragiles et secs ; parfois existe une onychodystrophie du type koïlonychie comme dans le syndrome de PLUMMER-VINSON.

e) Manifestations neurologiques

On a décrit un cas particulièrement complexe avec anémie hémolytique, cirrhose, crises de narcolepsie et, à l'autopsie, lésions des noyaux gris centraux.

f) Atteintes thyroïdiennes

Dans 20 % des cas environ. Il peut s'agir d'hyperthyroïdie, de nodules toxiques, de goitres exophtalmiques, de thyroïdite telle qu'on en trouve dans la maladie d'HASHIMOTO, enfin de cancer.

g) Autres manifestations

L'existence de lésions vasculaires est mentionnée dans de nombreuses observations. Il n'est pas rare que l'on puisse retrouver un syndrome de RAYNAUD, des foyers d'artérite et de myosite focale ou un purpura.

Les purpuras hyperglobuliniques de WALDENSTROM sont associés dans 28 % des cas à un syndrome de GOUGEROT-SJOGREN (du moins dans leur forme primitive).

Fréquente survenue de splénomégalie ou d'adénopathies multiples.

Etude biologique

1- Examen hématologique

- discrète anémie (normo ou hypochrome)
- éosinophilie supérieure à 3 % dans plus de la moitié des cas
- leucopénie persistante qui évoque déjà un rapprochement avec les collagénoses et le syndrome de FELTY
- l'examen de la mole ne montre que peu de modifications

2- Etude des fonctions rénales

Il existe une hyposthénurie sans que l'on puisse attribuer une signification à cette diminution du pouvoir de concentration urinaire.

3- Etude des protéines sériques

- la vitesse de sédimentation de ces malades est en général élevée
- l'électrophorèse met en évidence une dysprotéinémie mineure du type inflammatoire avec inversion du rapport SA/SG par diminution de la fraction albuminique et augmentation des gamma-globulines. La constante de sédimentation de ces gamma-globulines est de sept unités SW.

4- Etude immunologique

a) La positivité des réactions de WAALER-ROSE, à la benthonite et au latex retrouvée dans la presque totalité des cas indique la présence d'un ou de plusieurs facteurs rhumatoïdes et ceci même chez des malades n'ayant aucune manifestation articulaire.

b) La présence d'anticorps anti-leucocytaires explique la fréquence avec laquelle se retrouvent dans le sérum de ces malades des cellules de HARGRAVES ou des corps en rosette, même en l'absence d'autres signes de lupus érythémateux disséminé.

c) Des anticorps anti-nucléaires décelés par les méthodes d'immunofluorescence sont retrouvés dans 77 % des cas.

d) Par ailleurs, l'existence chez ces malades d'anticorps antiglande lacrymale et parotide.

BUNIN (J.J.) (13), frappé par les similitudes anatomopathologiques du syndrome de SJOGREN et de la maladie d'HASHIMOTO, a retrouvé chez 11 de ses malades (sur 40) des anticorps antiglande thyroïde ; il a également mis en évidence chez près de 40 % de ses malades des anticorps anti-tissulaires divers (foie, muscle strié, rein).

Des anticorps anti-vasculaires et anti-érythrocytaires identiques à ceux du purpura hypergammaglobulinémique de WALDENSTROM.

Etude synthétique

- Certains cas sont simples : il s'agit de malades ayant une polyarthrite rhumatoïde définie que rien ne permet de différencier d'une autre si ce n'est qu'elle se trouve associée à une kérato-conjonctivite sèche et à une xérostomie.

Le pronostic est alors relativement bon. Le syndrome de GOUGEROT-SJOGREN à une évolution chronique, progressive, s'étalant sur des années, entrecoupée parfois d'épisodes subaigus, d'apparence infectieuse au cours desquels apparaissent fièvre et fluxions articulaires.

L'évolution du syndrome oculaire est lente, la vision reste normale tant que la cornée est intacte.

L'évolution vers la sclérose progressive des glandes salivaires aboutit à l'hyposialie de plus en plus marquée constituant une infirmité pénible, mais la maladie ne met pas en jeu le pronostic vital.

Ce sont ces malades qui ont le moins de modifications séro-immunologiques.

- A l'opposé, se trouve un groupe de malades chez lesquels le syndrome de GOUGEROT-SJOGREN représente une maladie générale polyviscérale, sévère, avec une évolution assez rapidement fatale.

Chez de tels sujets la polyarthrite rhumatoïde peut faire complètement défaut ou ne représenter qu'un élément négligeable dans le schéma clinique et évolutif de l'affection.

Les patients de cette catégorie se présentent communément avec un grand polymorphisme de signes cliniques et biologiques tels que : phénomène de RAYNAUD, fièvre de nature indéterminée, hépato-splénomégalie, insuffisances cardiaques, leucopénie, nombreuses anomalies sérologiques.

Quelquefois d'ailleurs se dessine nettement le profil d'une maladie du collagène, en particulier un lupus érythémateux disséminé ou une sclérodermie.

- Enfin, entre ces deux extrêmes, existe un troisième groupe d'états frontières au pronostic incertain, difficile à déterminer :

- Groupe I - variante de la polyarthrite rhumatoïde :
 pronostic assez bon
- Groupe II - états frontières : grand polymorphisme
 clinique : pronostic incertain
- Groupe III - maladie générale polyviscérale (collagénose) :
 pronostic fatal.

Diagnostic différentiel

Il se pose avec :

- les kérato-conjonctivites sèches isolées
- le syndrome de PLUMMER-VINSON
- les syndromes oculo-salivaires

1) Les kérato-conjonctivites sèches isolées

Les kérato-conjonctivites sèches isolées, qu'elles soient congénitales, secondaires (à un traumatisme crânien par exemple) ou primitives, dites essentielles, sortent du cadre du syndrome de GOUGEROT-SJOGREN.

2) Le syndrome de PLUMMER-VINSON

Ou dysphagie sidéropénique associe des troubles de la déglutition (avec perlèche, sécheresse des lèvres, atteinte de la langue, fragilité des dents) et des altérations de la peau, des muqueuses et des phanères, proches de celles qui caractérisent le syndrome de GOUGEROT-SJOGREN.

L'anémie hypochrome avec sidéropénie, l'anachlorydrie, l'atrophie de la muqueuse gastrique, qui sont propres au syndrome de PLUMMER-VINSON, peuvent, nous l'avons vu, se retrouver parfois au cours du syndrome de GOUGEROT-SJOGREN et les tableaux cliniques sont quelquefois très proches.

Mais dans le syndrome de PLUMMER-VINSON, l'oeil n'est jamais frappé de sécheresse et les troubles digestifs relèvent d'altérations oesophagiennes particulières liées au développement des membranes.

3) Les syndromes oculo-salivaires

a- Les avitaminoses A

L'avitaminose A peut provoquer une atteinte de la conjonctive de la cornée, des muqueuses digestives, respiratoires, génito-urinaires et des téguments.

La xérophtalmie de l'avitaminose A ressemble à la kérato-conjonctive sèche mais :

- les lésions de la conjonctive bulbaire sont différentes
- l'héméralopie n'existe pas dans le syndrome de GOUGEROT-SJOGREN

- tous les dosages de vitamine A ou de carotène effectués au cours de la maladie de GOUGEROT-SJOGREN donnent des chiffres normaux ou supérieurs à la normale

- la vitamine A n'a aucun effet thérapeutique dans le syndrome de GOUGEROT-SJOGREN.

b- L'avitaminose B2 ou ariboflavinose

L'ariboflavinose peut provoquer des lésions des lèvres, de la langue et aussi des atteintes cutanées avec sécheresse de l'ensemble de la peau.

Elle entraîne aussi des lésions oculaires avec sensation de cuisson, photophobie, diminution de l'acuité visuelle. Mais l'examen oculaire montre une vascularisation qui n'a rien à voir avec le syndrome de GOUGEROT-SJOGREN ; de plus, la thérapeutique par le complexe vitaminique B ne donne pas dans le syndrome de GOUGEROT-SJOGREN de résultats appréciables.

c- Le syndrome de HEERFORDT

C'est une uvéo-parotidite subaiguë, fébrile avec hypertrophie des glandes lacrymales.

Il entraîne, après un début banal :

- une uvéite
- une parotidite presque toujours bilatérale
- une hypertrophie des glandes sous-maxillaires, sublinguales et lacrymales
- mais on peut noter des manifestations neurologiques (paralysies : faciale et parfois des nerfs crâniens) qui ne se retrouvent jamais lors du syndrome de GOUGEROT-SJOGREN.

L'anatomie pathologie montre une infiltration du parenchyme glandulaire par des lymphocytes et par des cellules épithélioïdes, aspect n'existant pas dans le syndrome de GOUGEROT-SJOGREN.

Enfin, si les glandes lacrymales et salivaires sont tuméfiées, leur sécrétion n'est jamais diminuée. Elle est même souvent augmentée. Il n'y a jamais de xérostomie absolue et le test de SCHIRMER est toujours négatif.

d- La maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN

Elle peut, lorsque manquent les manifestations cutanées, pulmonaires, lymphatiques, osseuses (ostéite kystique multiple) et digitales, faire penser à un syndrome de GOUGEROT-SJOGREN. Mais il n'y a jamais de diminution de la sécrétion lacrymale et l'histologie montre des lésions identiques à celles que nous avons discutées pour le syndrome d'HEERFORDT (qui d'ailleurs, a été intégré dans la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN).

e- Le syndrome de MIKULICZ

Il faut différencier le syndrome et la maladie de MIKULICZ. La maladie de MIKULICZ est caractérisée par une hypertrophie bénigne, symétrique, indolore des glandes lacrymales et salivaires avec parfois sécheresse des yeux et de la bouche.

L'hypertrophie des glandes est provoquée par une infiltration diffuse de tissu lymphoïde.

Le syndrome de MIKULICZ désigne l'hypertrophie des glandes salivaires et lacrymales provoquée par diverses maladies (HODGKIN, tuberculose....).

Au cours de cette affection, il n'est pas exceptionnel de noter une sécheresse de la bouche, une gêne à la mastication, une fragilité des dents, une sécheresse de la conjonctive et des conjonctivites rebelles.

Ce qui était appelé dans le passé maladie de MIKULICZ pourrait n'être qu'une forme mineure d'un syndrome plus complexe : le syndrome de GOUGEROT-SJOGREN.

IV

LES MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES DU SYNDROME DE SJOGREN

A) NATURE - FREQUENCE

- Les manifestations respiratoires pouvaient être soupçonnées dès la description du syndrome en 1925 puisqu'une des malades de GOUGEROT avait des troubles bronchiques ; mais en fait, depuis la description du syndrome peu d'observations font état de troubles respiratoires bien définis au cours du syndrome de GOUGEROT-SJOGREN.

- On retrouve cependant :

a) La notion de manifestations respiratoires cliniques dans les cas d'ELLMAN en 1949 (1), WIGLEY en 1955 (3), DENKO en 1960 (11), VERAN en 1961, CREWS en 1963 (21), VANSELOW en 1963 (30), BUNIN en 1965 (13).

b) des études de la bronche (bronchoscopie et parfois biopsie) ont été faites par ELLMAN en 1949 (1), READER en 1951 (2), CARDELL en 1954 (18), WIGLEY en 1955 (3), LEHEUZÉY et CHRETIEN en 1955 (4), BUCHER en 1959 (5).

c) les études de la fonction respiratoire au cours du syndrome de GOUGEROT-SJOGREN sont plus rares encore (CATTERAL en 1965 (10)).

Ces accidents ne sont pas rares. BLOCH et collaborateurs (13) ont noté des anomalies pleuro-pulmonaires chez 18 de leurs 62 malades. SILBINGER et PATERSON (6) ont relevé, lors d'une étude purement radiologique des images anormales chez 20 de leurs 42 malades.

Les signes respiratoires apparaissent presque toujours tardivement au cours de ce syndrome, soit 4 à 20 ans après le premier symptôme, il est exceptionnel qu'ils précèdent l'apparition de la kérato-conjonctivite sèche et de la xérostomie, comme ce fut le cas chez la malade d'ASTORGA et collaborateurs (17) qui était atteinte d'une polyarthrite rhumatoïde.

B) LES OBSERVATIONS DANS LA LITTÉRATURE

1) Les premiers faits observés

a) ELLMAN (P.) et WEBER (F.P.) en 1949 (1), rapportent un cas de syndrome de SJOGREN avec sécheresse de la muqueuse bronchique et lésion pulmonaire de nature imprécise, probablement granulomateuse.

Il s'agit d'une femme de 34 ans qui présente une pleurésie sèche d'un côté puis de l'autre.

La radio pulmonaire révèle en premier lieu une diminution de la transparence du lobe inférieur gauche avec réaction pleurale et ensuite une plage de condensation dans le lobe inférieur gauche avec quelques opacités disséminées dans le lobe inférieur droit, la coupole diaphragmatique gauche est obscurcie.

À la bronchoscopie : sécheresse de la muqueuse bronchique, aucune sécrétion obtenue.

b) READER (S.R.), WHYTHE (H.M.) et ELMES (P.C.) en 1951 (2) étudient un cas de syndrome de GOUGEROT-SJOGREN avec polyarthrite rhumatoïde chez une femme de 28 ans en 1948. Elle fait une attaque de gastro-entérite avec fièvre diarrhée, vomissement, puis péricardite et pleurésie, elle meurt en 1950.

- à l'autopsie : une demi-douzaine de petites zones de condensation de plus de 3 mm de diamètre furent trouvées à la périphérie des deux poumons, les bords étaient rouges et les centres jaunes.

- à l'histologie : la plèvre et le péricarde montraient une inflammation subaiguë avec exsudat fibrineux. La plupart des grosses bronches montraient une sévère inflammation subaiguë. Les plages de condensation entourent les bronches et consistent en un exsudat inflammatoire aigu avec une nécrose centrale.

On constate que les lésions histologiques de la polyarthrite rhumatoïde qui sont une infiltration de lymphocytes et de cellules plasmatiques et la désorganisation des épithéliums avec nécrose en certains endroits ainsi qu'une fibrose discrète se retrouvent également au niveau des glandes salivaires, lacrymales et des glandes de la muqueuse bronchique.

De plus, les lésions de polyarthrite rhumatoïde et celles du syndrome de SJOGREN régressent de la même façon sous corticothérapie et réapparaissent à l'arrêt du traitement.

c) WIGLEY (S.C.) et EGAN (J.B.) (3) rapportent un cas mortel d'infection pulmonaire dans un syndrome de SJOGREN.

Il s'agit d'une femme de 53 ans atteinte d'un syndrome de SJOGREN et qui présente une infection pulmonaire à staphylocoques. Les épisodes de l'infection se succèdent et ne réagissent plus aux antibiotiques. L'évolution fatale de la maladie pulmonaire est accélérée par une surinfection à candida albicans.

2) Les biopsies bronchiques

a) LEHEUZEY en 1955 (4) décrit un cas de syndrome de SJOGREN, qui, au cours de l'anesthésie trachéo-bronchique pour une bronchoscopie a révélé l'absence presque totale de réflexes tussigènes, en particulier lors de l'instillation endo-trachéale de la solution de pantocaïne facilitant le passage du tube.

Dans l'ensemble, la muqueuse trachéo-bronchique est d'aspect légèrement inflammatoire sans autres particularités muqueuses, si ce n'est une sécheresse diffuse et l'absence de toute sécrétion muqueuse et muco-purulente.

L'aspect se rapproche tout à fait de celui de la muqueuse oro-pharyngée, par ailleurs tous les orifices et troncs bronchiques sont légèrement perméables et leur mobilité est conservée.

Des biopsies ont été pratiquées au niveau des éperons lobaires supérieurs droit et gauche et au niveau de l'éperon para-cardiaque droit, l'examen histologique montre un aspect sensiblement analogue sur les divers fragments : sous un épithélium conservé et en hyperactivité mucipare le chorion muqueux est pratiquement libre de tout élément inflammatoire dans la sous-muqueuse. Par contre, au niveau des formations glandulaires il existe une extraordinaire densité de cellules rondes inflammatoires par endroits telle qu'elle donne l'impression d'un véritable organe lymphoïde ; les acini glandulaires sont comme étouffés par cette prolifération lymphocytaire et de nombreux lobules glandulaires sont atrophiques avec une activité mucipare dans l'ensemble très diminuée.

Cet aspect net au niveau des éperons lobaires supérieurs est encore plus marqué au niveau de l'éperon para-cardiaque et dans l'ensemble il existe une hypercrinie des cellules mucipares de l'épithélium gonflées de mucus, hypercrinie qui paraît suppléer à l'aspect morphologique et fonctionnel des glandes bronchiques. Les anomalies précédentes contrastent avec une intégrité totale des éléments pariétaux.

b) GORDON et ses collègues par bronchoscopie, observent une absence complète de sécrétion. Ceci a été révélé par BROUET et CHRETIEN (1956) qui avaient noté une diminution du réflexe de la toux.

Leur examen histologique de plusieurs biopsies révèle la présence de nombreuses cellules à gobelet apparemment normales, mais aussi une infiltration dense de lymphocytes et de cellules sanguines autour des glandes bronchiques en nombre réduit, principalement aux dépens des cellules séreuses.

3) Suppuration bronchique

VERAN (P.), MOIGNETEAU (Ch.) et KERANGUEVEN (M.) en 1961 (8), rapportent une observation de bronchopathie chronique, chez une femme de 58 ans qui apparaît comme

l'extension à l'arbre bronchique du syndrome de SJOOREN.

La suppuration bronchique se manifeste par une tachypnée permanente avec toux sèche ramenant une expectoration peu abondante mais purulente et faite de crachats grisâtres, ternes, secs, sans sécrétion muqueuse.

La bronchographie est normale à droite, à gauche elle montre de discrètes modifications de calibre de la bronche lobaire inférieure (de minimes bronchectasies cylindriques au niveau de quelques rameaux de la pyramide basale) ; il existe une nette discordance entre la gravité des troubles et la discrétion des altérations bronchographiques.

La recherche d'autres facteurs favorisants de cette affection bronchique sévère s'avérait inutile, aucun foyer infectieux initial responsable, pulmonaire, pleural, médiastinal ou sinusal, aucune source d'irritation tabagique, aucun phénomène allergique. Cette bronchopathie subaiguë d'évolution sévère n'est pas une affection distincte du syndrome de SJOOREN, elle apparaît comme une localisation de cette maladie dont plusieurs auteurs ont souligné l'extension à de multiples territoires. L'infection bronchique survient plusieurs années après le début de la maladie, elle détermine une aggravation rapide et intense de l'état général et une évolution fatale.

4) - Fibroses interstitielles diffuses

a) CIURANA, MICHEL (H.) et BERTRAND (L.) en 1965 (9), rapportent un cas de fibrose pulmonaire pulmonaire interstitielle diffuse chez une femme de 57 ans atteinte de syndrome de SJOOREN avec sérologie rhumatoïde positive. Cette fibrose a évolué en 6 ans vers une aggravation fonctionnelle avec dyspnée permanente et radiologique avec extension de la fibrose et transformation multikystique.

L'intérêt de cette observation est de montrer la présence d'une fibrose pulmonaire interstitielle diffuse au cours du syndrome de SJOOREN l'ajoutant aux étiologies des fibroses interstitielles du poumon. Les trois hypothèses proposées à

l'origine du syndrome de SJOGREN sont reprises pour expliquer cette association :

- extension de l'infiltrat lympho-plasmocytaire exocrine et de la fibrose aux glandes muqueuses bronchiques
- participation du trouble sécrétoire aux bronchioles avec mucus compact et fibrose réactionnelle
- affection auto-immune avec auto-anticorps anti-salivaires et précipitation dans les capillaires pulmonaires de complexes macromoléculaires (facteur rhumatoïde-gammas globulines).

b) CATTERAL (M.) et ROWEL (N.R.) en 1965 (10) dans une étude portant sur 69 malades atteints de diverses connectivites notent que parmi les 3 malades souffrant d'un syndrome de SJOGREN, aucun n'a de diminution de la capacité vitale mais 2 ont une diminution de la diffusion alvéolo-capillaire.

c) BERGENSTAL (D.M.) et DENKO (C.W.) font en 1960 (11) un rapport sur 16 cas de syndrome de SJOGREN suivis pendant 6 ans : 14 femmes et 2 hommes. Des images évidentes de fibrose pulmonaire furent notées chez 3 femmes dont l'une présentait une dyspnée avec une discrète réduction de la fonction respiratoire. On ne retrouvait pas d'antécédents d'infection ou de syndrome pulmonaire chez ces malades. Des lésions d'anasarque furent trouvées chez 3 autres malades qui avaient une pleurésie, des douleurs articulaires et une parotidite.

d) TOMASI et collaborateurs rapportent en 1962 (29) 4 observations de malades avec fibrose pulmonaire et syndrome de SJOGREN, sans arthrites, qui avaient un taux élevé de facteur rhumatoïde et de grandes quantités de complexes intermédiaires.

On a pensé que le complexe gamma-globuline-facteur rhumatoïde ou d'autres complexes globuliniques relativement insolubles pouvaient précipiter dans le lit capillaire pulmonaire et mener au syndrome pulmonaire.

b) La sclérodermie

CAMUS (J.P.), EMERIT (I.), REINERT (Ph.), GUILLIEN (P.), CROUZET (J.) et FOUROT (J.) en 1970 (14) analysent un cas de sclérodermie familiale avec syndrome de SJOGREN. Il s'agit d'une femme de 72 ans et de ses 4 filles. Toutes les cinq sont atteintes de sclérodermie mais la mère et une des filles ont en plus un syndrome de SJOGREN. Ces 2 malades ont des épreuves fonctionnelles respiratoires plus perturbées que les 3 autres, surtout une nette altération de la diffusion alvéolo-capillaire plus prononcée encore chez la fille évoquant une fibrose pulmonaire.

6) Les pseudo-lymphomes

a) Joseph J. BUNIM et W. Watson BUCHANAN en 1964 (7) font une étude clinique, pathologique et sérologique du syndrome de SJOGREN portant sur 62 malades suivis pendant 5 ans. Une observation est ici à retenir.

Il s'agit d'une femme de 50 ans de race blanche :

- en 1952 xérostomie et gonflement bilatéral progressif des parotides à l'âge de 39 ans

- en 1958, toux, fièvre, associées à une infiltration pulmonaire droite transitoire.

La radio pulmonaire révèle 2 opacités rondes de 5 mm de diamètre ; sur les tomographies : 2 nodules denses et bien limités.

- en 1962, augmentation de volume du nodule pulmonaire du lobe inférieur du poumon droit, disparition du nodule du poumon gauche. Résection segmentaire du poumon droit.

Histologie : lésion bien limitée non encapsulée composée d'une infiltration cellulaire dense, principalement de lymphocytes, de cellules sanguines et de cellules réticulées et aussi de quelques cellules géantes de type Langhans, leucocytes polynucléaires éosinophiles. L'infiltration envahit les structures péri-bronchiques et péri-vasculaires à l'intérieur de la lésion.

b) Infiltrats nodulaires hyalins

BUCHER (G.) et REID (L.) en 1959 (5) rapportent un cas fatal de syndrome de SJOGREN avec des lésions pulmonaires et rénales.

Il s'agit d'une jeune fille qui après une longue maladie est morte à l'âge de 22 ans d'une hémorragie cérébrale. Le syndrome de SJOGREN a débuté à l'âge de 9 ans. Le syndrome pulmonaire se caractérisait par des épisodes de pneumopathies aiguës avec fièvre élevée, toux, peu ou pas d'expectoration et quelquefois une douleur pleurale semblant répondre à l'antibiothérapie ; entre ces poussées, la malade n'a pas de toux, une fois seulement une dyspnée de type asthmatique.

A l'examen post-mortem : dans la trachée et les bronches on retrouve les mêmes lésions histologiques que dans les parotides. Au contraire des conclusions précédemment décrites sur les poumons (ELLMAN, WEBER, GOODIER en 1951, READER, WHYTE et ELMES en 1951), la réduction du nombre des glandes sous-muqueuses n'est pas évidente, mais avec l'exsudation inflammatoire et si l'atrophie a progressé, l'apparence finale est une frappante réduction des glandes.

Les lésions pulmonaires trouvées chez la malade sont différentes de celles antérieurement décrites dans le syndrome de SJOGREN ; elles ont en commun un signe avec les glandes salivaires et les reins : une accumulation disséminée de lymphocytes et de cellules sanguines.

Dans le poumon, on retrouve en plus des nodules de dépôts hyalins amorphes et une artérite des petits vaisseaux sanguins. Bien que l'artérite soit limitée aux poumons dans ce cas, l'implication vasculaire a été observée dans les glandes salivaires, les ganglions lymphatiques et les reins dans d'autres cas du syndrome de SJOGREN.

Dans cette observation, les lésions histologiques du syndrome de SJÖGREN suggèrent que les troubles nutritionnels surviennent précocement dans les cellules, comme en témoigne l'altération du système réticulé sans nécessairement une infiltration par les cellules inflammatoires ; l'atrophie des cellules parenchymateuses, leur disparition étant si lente que l'on ne voit pas de cellules nécrosées. Mais il se peut que la mort des cellules résulte du passage dans le sang de contenus cellulaires habituellement bien englobés à l'intérieur de la membrane cellulaire ou s'en échappant au moins en petites quantités. Une telle sortie de substances intracellulaires pouvant s'expliquer aussi bien la présence d'anticorps dans le sérum que l'infiltration par les cellules sanguines et les lymphocytes.

c) BLOCH (R.J.), BUCHANAN (W.W.), WOHL (M.J.) et BUNIN (J.J.) en 1965 (13)

Dans une étude sur 62 cas de syndrome de SJÖGREN notent que 37 malades ont des complications respiratoires :

- soit une atteinte des voies respiratoires supérieures
 - . sécheresse du nez, rhinite croûteuse entraînant une otite moyenne
 - . des sinusites chroniques diagnostiquées radiologiquement chez 4 malades
 - . une sécheresse de la gorge avec enrouement ainsi qu'une toux chronique
- soit une atteinte du bas appareil respiratoire. Parmi les principales lésions pulmonaires on décrit :
 - . des pleurésies avec adhérences pleurales
 - . des pneumonies en foyer et lipôïdes
 - . des atélectasies pulmonaires

La plupart de ces lésions étant attribuées à la diminution de la sécrétion muqueuse, l'examen histologique révèle une atrophie des glandes sous-muqueuses accompagnée d'une infiltration par les lymphocytes et les cellules plasmatiques à tous les niveaux du tractus respiratoire.

L'une de leurs observations sur un cas de pseudo-lymphome chez une femme de 47 ans est intéressante.

A l'occasion d'un syndrome pulmonaire infectieux discret, on découvre à la radio pulmonaire des opacités rondes parenchymateuses.

L'examen histologique de ces lésions nodulaires, après résection pulmonaire partielle, montre qu'elles sont composées de lymphocytes, de cellules sanguines et réticulées, de rares polynucléaires éosinophiles et de cellules géantes multinuclées de type Langhans. En certains endroits les cellules épithélioïdes et les fibroblastes dominant, en d'autres, la concentration des lymphocytes fait penser à une formation lymphoïde. Des foyers de hyalinisation et de fibrose se trouvent sur tout le nodule.

d) TALAL et collaborateurs (28) ont décrit 3 cas de pseudo-lymphomes à localisation pulmonaire.

Le premier cas concerne une femme de 47 ans atteinte de syndrome de GOUGEROT-SJOGREN depuis 8 ans. La radiographie pulmonaire révèle deux opacités arrondies l'une dans le poumon droit, l'autre dans le poumon gauche. Cette dernière semble en voie de calcification sur les tomographies.

Deux ans plus tard, le nodule droit ayant augmenté de volume est résequé. L'examen histologique révèle une lésion complexe bien limitée mais non encapsulée ; cet infiltrat est composé de lymphocytes et de cellules réticulaires associées à de rares cellules géantes multinuclées du type des cellules de Langhans. Dans certaines zones, les cellules épithélioïdes et les fibroblastes prédominent, alors qu'ailleurs la concentration des lymphocytes suggère des formations folliculaires lymphoïdes. Des zones d'hyalinisation et de fibrose sont disséminées dans l'infiltrat. Les auteurs rapprochent cet aspect des constatations de BUCHER et REID (5) faites après autopsie.

Le deuxième cas concerne une femme de 70 ans atteinte de syndrome de GOUGEROT-SJOGREN depuis 6 ans et porteuse d'une masse excavée du lobe supérieur droit, laquelle grossit lentement depuis 3 ans ; l'examen histologique après résection révèle une lésion composée de lymphocytes, de plasmocytes, de petites cellules réticulaires et de quelques grandes cellules réticulaires en mitose.

Le troisième cas est celui d'un homme de 63 ans dont la radiographie pulmonaire montre des infiltrats réticulo-nodulaires diffus et bilatéraux et vraisemblablement une masse de médiastin antérieur. Une biopsie pulmonaire effectuée un an et demi plus tard révèle une lésion lympho-plasmocytaire identique à celle du cas précédent.

7) Dilatation des bronches

SILBIGER (M.L.) et PATERSON (C.C.Jr) ont étudié en 1960 (6) les radios pulmonaires de 42 malades, 40 femmes et 2 hommes atteints de syndrome de SJOGREN, âgés de 25 à 73 ans : - 14 malades avaient des infiltrats réticulaires et nodulaires semblables à ceux du syndrome vasculaire des collagénoses.

- 4 malades avaient des infiltrats denses, inégaux qui diminuèrent quand fut instituée la corticothérapie : à la biopsie pulmonaire on trouva une lésion bien limitée non encapsulée avec des cellules réticulaires et quelques cellules géantes. La lésion avait envahi les structures péri-bronchiques et péri-vasculaires et était tout à fait semblable aux lésions pathologiques décrites dans les autres territoires de l'organisme.

Des lymphogrammes péri-hilaires bronchiques anormaux montraient une augmentation de volume des ganglions lymphatiques chez 3 malades aucun d'eux n'avait fait de réticulosarcome.

La biopsie des ganglions lymphatiques montrait une lésion identique à la lésion pulmonaire décrite avant.

Deux malades avaient des dilatations bronchiques et alvéolaires.

8) Les observations récentes

Ch. COURY en 1972 (15) rapporte deux observations de malades atteints de syndrome de SJOGREN et présentant des troubles respiratoires : fibrose pulmonaire et pneumopathie aiguë.

Observation 1 : il s'agit d'un cas de fibrose pulmonaire chez une femme de 63 ans atteinte d'un syndrome de SJOGREN depuis 30 ans avec polyarthrite rhumatoïde.

Elle a présenté plusieurs épisodes broncho-pulmonaires infectieux, les premiers réagissant bien au traitement antibiotique, le dernier a eu par contre une évolution très lente avec persistance de la toux et installation d'une dyspnée d'effort s'aggravant rapidement :

- . l'examen clinique est normal .
- . à la radio, discrète accentuation de la trame pulmonaire muqueuse bronchique inflammatoire avec d'abondantes sécrétions muco-purulentes à la bronchoscopie.
- . à la biopsie bronchique, importante infiltration inflammatoire du chorion formée surtout de lymphocytes en nappes assez diffuses particulièrement denses autour des canaux excréteurs des glandes.
- . l'exploration fonctionnelle respiratoire révèle un syndrome obstructif net et une capacité de diffusion du CO abaissée.

Observation 2 : la deuxième malade âgée de 57 ans est hospitalisée au décours d'une pneumopathie aiguë.

Elle est atteinte d'un syndrome de SJOGREN isolé depuis une dizaine d'années, elle n'a pas de signes respiratoires cliniques, mais la radio pulmonaire montre une opacité axillaire droite qui va disparaître rapidement sous traitement :

. à la bronchoscopie, la muqueuse apparaît normale quoique un peu pâle et il n'y a pas de sécrétion.

. à la biopsie, le revêtement épithélial est normal, dans le chorion on note la présence de quelques infiltrats lymphocytaires superficiels.

. les épreuves fonctionnelles respiratoires sont normales il existe une hypoxie modérée sans désaturation et une discrète hypocapnie. La capacité de diffusion alvéolo-capillaire du CO est normale.

- J-P. LEMERCIER et M-J. MICHEL rapportent en 1973 (16) 3 cas :

- 2 observations de syndrome de SJOGREN avec fibrose interstitielle diffuse
- 1 observation de syndrome de SJOGREN avec altérations bronchiques à la bronchoscopie.

Observation 1 : il s'agit d'une femme de 65 ans atteinte d'un syndrome de SJOGREN depuis 20 ans avec sérologie rhumatoïde positive. Dix ans plus tard elle va présenter une dyspnée d'effort avec cyanose et amaigrissement associée à une image radiologique évoquant une fibrose.

La biopsie bronchique met en évidence :

- des altérations de l'épithélium de surface, soit atrophie, soit aspect pluristratifié avec nombreux éléments muco-sécrétants.
- le chorion est le siège d'un oedème important et d'infiltrats en nappes diffuses d'éléments mononucléés, sans agencement nodulaire les glandes sont hypercriniques.

Sur le plan fonctionnel :

- on constate un syndrome restrictif et un syndrome obstructif de type bronchique sans bronchospasme
- le transfert du CO est très diminué.

Observation 2 : une femme de 72 ans, syndrome de SJOGREN isolé depuis 20 ans, consulte pour suppuration bronchique.

A la radio, opacité réticulo-nodulaire du sommet droit et du tiers supérieur du champ gauche avec ascension des hiles et comblement des sinus costo-diaphragmatiques.

A la bronchoscopie : les bronches sont très inflammatoires avec sécrétions séreuses et spumeuses.

La biopsie montre : une érosion de l'épithélium et une sclérose collagène modérée du chorion avec infiltrat leucocytaire polymorphe comportant une faible proportion d'éosinophiles. Les glandes séro-muqueuses sont bien développées.

Sur le plan fonctionnel : syndrome obstructif de type bronchique sans bronchospasme, le transfert du CO est diminué.

Observation 3 : la troisième malade, 31 ans, syndrome de SJOGREN récent, cliniquement et radiologiquement ne présente aucune anomalie.

A la bronchoscopie : muqueuse inflammatoire avec des sécrétions muqueuses.

Les biopsies bronchiques révèlent les anomalies suivantes :

- l'épithélium est érodé ou très pauvre en éléments mucipares

- le chorion est infiltré par des éléments lymphocytaires de disposition variée

- infiltrats peu étendus en "coulées"

- infiltrats denses, disséminés ou groupés autour des faisceaux musculaires et des éléments glandulaires

- lymphocytes groupés en nodules ; et il est le siège d'une sclérose discrète

- les lobules glandulaires sont : soit normaux, soit atrophiques, constitués d'acini en régression canalaire

Le retentissement fonctionnel est peu important : les volumes et débits sont normaux, le transfert du CO est normal.

C) - INVENTAIRE ACTUEL DES ATTEINTES RESPIRATOIRES
DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN

A la suite de Ch. COURY (15), le regroupement suivant peut être proposé :

1) Les bronchites et les broncho-pneumopathies
à répétition

Ce sont les manifestations respiratoires les moins rares au cours de ce syndrome. Elles s'observent avec un maximum de fréquence lorsque le syndrome sec est isolé.

Il s'agit d'épisodes d'allure infectieuse avec fièvre, toux et parfois douleur thoracique. L'expectoration est absente ou peu abondante. Elle est alors le plus souvent mucopurulente et parfois hémoptoïque. La plupart des auteurs constatent l'impossibilité d'isoler un germe à partir des crachats, si bien que la découverte d'un germe semble devoir être considérée comme le fait d'une surinfection.

L'expression radiologique est variable. Parfois la radiographie pulmonaire est sensiblement normale. Le plus souvent, existent des infiltrats uni ou bilatéraux. Exceptionnellement un infiltrat peut être excavé. Parfois l'infiltrat est associé à une réaction pleurale, mais dans aucun des cas signalés il n'est fait mention d'une étude du liquide pleural.

La bronchoscopie révèle une sécheresse de la muqueuse et une absence de sécrétion.

A la biopsie bronchique tous les auteurs signalent une dégénérescence des éléments glandulaires et une infiltration lymphocytaire ou lympho-plasmocytaire.

Parfois l'ensemble est remplacé par du tissu cicatriciel. Ces lésions ressemblent de très près aux modifications observées dans les autres glandes exocrines, notamment dans les glandes salivaires.

Quant aux lésions pulmonaires au cours des épisodes de broncho-pneumopathie aiguë, elles sont mal connues. Seuls WHITEHOUSE et collaborateurs (31) rapportent une biopsie pulmonaire qui a montré une pneumonie interstitielle chronique avec lymphocytose péri-vasculaire.

L'évolution des épisodes de bronchite ou de broncho-pneumopathie aiguë est en règle favorable sauf surinfection. Les signes cliniques disparaissent en quelques jours tandis que les infiltrats s'estompent en quelques semaines, soit spontanément, soit après traitement par les corticoïdes. Les antibiotiques n'ont pas d'effet, sauf en cas d'infection secondaire.

Le pronostic immédiatement favorable des épisodes aigus doit être tempéré, d'une part par la répétition habituelle de tels épisodes, d'autre part et surtout par l'installation possible d'une fibrose pulmonaire.

2) La fibrose pulmonaire

La fibrose pulmonaire complique plus volontiers les syndromes de GOUGEROT-SJOGREN comportant une connectivite : polyarthrite rhumatoïde ou sclérodermie.

Elle peut cependant s'observer au cours de syndromes "secs" isolés. La fibrose pulmonaire se révèle par une dyspnée d'effort soit au décours d'épisodes aigus, soit en l'absence d'épisodes aigus antérieurs. La fréquence de la fibrose pulmonaire au cours de ce syndrome est certainement sous-estimée du fait de sa latence possible. Elle demande à être recherchée systématiquement.

L'évolution de la fibrose pulmonaire est sévère, bien que l'aggravation puisse être lente : plus de 6 ans dans l'observation de CIURANA et collaborateurs (9).

3) Les pleurésies

Des épanchements pleuraux ou des épisodes douloureux pleuraux sont signalés par de nombreux auteurs au cours d'un syndrome de GOUGEROT-SJOGREN comportant généralement une connectivite. Il n'y a pas, à notre connaissance, de caractères spécifiques du liquide pleural.

4) Les "pseudo-lymphomes"

Ce sont des infiltrations lymphocytaires intermédiaires entre l'hyperplasie et la néoplasie, de localisation pulmonaire.

L'évolution de ces lésions pulmonaires est lente, en l'absence de traitement ; il n'y a généralement pas de connectivite associée mais on relève par contre une augmentation du taux sérique des IgM contenant les deux types de chaînes L.

5) Les pneumopathies huileuses

Elles sont la complication de l'emploi de gouttes huileuses par les sujets atteints de syndrome de GOUGEROT-SJOGREN.

D) - EN DEFINITIVE

A la lumière de tous ces travaux, nous pouvons regrouper les troubles respiratoires principaux observés au cours du syndrome de SJOGREN sous deux rubriques : bronchiques et fonctionnelles.

1) Les atteintes bronchiques

Elles ont parfois une traduction clinique sous forme de :

- bronchites à répétition, d'infections ou de suppurations bronchiques
- dilatations des bronches, troubles rarement rencontrés

jusqu'à présent mais observés chez notre malade, à la bronchographie lipiodolée, avec déficit obstructif à l'exploration fonctionnelle respiratoire.

L'étude de la bronche par la bronchoscopie et biopsie n'a malheureusement pu être entreprise chez notre malade.

Elle met généralement en évidence :

- à l'endoscopie, soit une inflammation et une sécheresse absolue de la muqueuse (ELLMAN, LEHEUZEY) soit une sécrétion très épaisse, visqueuse, adhérente, difficile à aspirer, évoquant un trouble sécrétoire.

- à la biopsie, de façon assez constante se retrouvent :

- . l'atrophie de la muqueuse avec dédifférenciation canaliculaire de certains acini
- . l'infiltration lymphocytaire importante du chorion c'est cette infiltration lymphocytaire étouffant les éléments normaux du tissu glandulaire bronchique qui nous paraît l'élément important capable d'expliquer tous les troubles de la sécrétion bronchique et leurs complications.

2) Les atteintes de la fonction respiratoire

Qui comprennent :

- tantôt une association complexe de syndrome obstructif et restrictif, avec hypoventilation alvéolaire

- tantôt des anomalies isolées portant essentiellement sur la désaturation et sur le coefficient de transfert du CO évoquant un trouble des échanges alvéolo-capillaires, comme cela s'observe au stade de début de certaines fibroses, notamment de certaines connectivites.

Dans notre observation nous retrouvons une image de fibrose interstitielle diffuse localisée principalement aux bases pulmonaires avec à l'exploration fonctionnelle respiratoire :

- une importante insuffisance respiratoire de type mixte, nettement restrictive et modérément obstructive, la distension

alvéolaire l'emporte très nettement sur la sténose bronchio-
laire

- la capacité vitale est très diminuée
- le déficit ventilatoire est assez important, il peut se chiffrer à 37 %
- pas d'amélioration des troubles des débits par la ventoline
- les échanges gazeux sont altérés :
 - . angle capnigraphique à 122° témoignant de troubles de la distribution bronchique des gaz
 - . la diffusion alvéolo-capillaire est diminuée d'une façon très importante, proportionnellement plus que la diminution de la capacité vitale.

V

ESSAI PATHOGENIQUE

Trois propositions principales ont été avancées sur l'étiopathogénie du syndrome de SJOGREN (27, 28, 32, 33).

1) Existence d'un syndrome lympho-exocrinien

Au cours d'affections caractérisées par la présence de désordres immunitaires multiples, se produit un envahissement de certaines glandes exocrines par une prolifération lymphocytaire. Le syndrome de GOUGEROT-SJOGREN se définirait donc comme un syndrome "lympho-exocrinien" (32).

Cette invasion des glandes exocrines par une prolifération lymphocytaire semble le point de départ des troubles exocriniens d'où le terme de syndrome lympho-exocrinien qui est proposé. Sous ce vocable, on peut intégrer certainement les manifestations lacrymales, salivaires, bronchiques, oesophagiennes et O.R.L., probablement les manifestations gastriques et génitales et peut être les manifestations cutanées.

2) Insertion dans une maladie auto-immune

a- La stimulation lymphoïde s'expliquerait par un terrain propre à l'éclosion de maladies auto-immunes. Dans le syndrome sec isolé et dans les maladies de système associées ont été mis en évidence des troubles immunologiques multiples, humoraux et cellulaires. A partir de ces données, était posé le problème de l'origine auto-immune de toutes ces affections.

Cette proposition séduisante de classer le syndrome de SJOGREN dans le groupe des maladies auto-immunes reste cependant très incertaine. Ce syndrome ne possède en effet qu'un des quatre caractères exigés pour pouvoir affirmer une origine auto-immunitaire : la présence d'auto-anticorps, l'antigène en cause n'a cependant jamais été isolé, la maladie n'a pu être reproduite expérimentalement chez l'animal pas plus que l'on ne peut lui faire produire ces auto-anticorps.

b- On peut proposer une autre conception et considérer que le syndrome lympho-exocrinien est constamment soutenu par des manifestations dysimmunitaires d'expression clinique ou biologique qui déclenchent les désordres sécrétoires.

La composante clinique est faite :

- soit d'entités morbides définies, volontiers rangées sous le label connectivite ou maladie auto-immune : polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux, périartérite noueuse etc...
- soit de lambeaux de ces entités et de syndromes plus parcellaires qui leur sont fréquemment associés : polyarthralgies, syndromes de RAYNAUD, purpuras de WALDENSTROM.

La composante biologique est faite :

- de désordres humoraux multiples se rapprochant de ceux constatés au cours de la polyarthrite rhumatoïde isolée ou du lupus érythémateux aigu disséminé isolé (avant tout présence d'auto-anticorps non spécifiques d'organes : facteur rhumatoïde, anti-corps antinucléaires, etc...).
- d'anomalies lymphocytaires.

3) L'activation du tissu lymphoïde

TALAL (27,28) émet l'hypothèse reprise et développée par ESCANDE (33) selon laquelle le point de départ serait un désordre immunitaire dont l'expression peut être :

- soit clinique (connectivite)
- soit seulement biologique (élévation du taux des IgM sériques).

Ce trouble immunitaire aurait pour conséquence une activation du tissu lymphoïde central intéressant les ganglions intraparotidiens, le thymus, certaines structures lymphoïdes annexées aux glandes lacrymales, le tissu lymphoïde des amygdales, de certaines structures du tube digestif, de l'appendice. L'hyperplasie du tissu lymphoïde central entraînerait le passage dans la circulation de lymphocytes.

Ces lymphocytes circulants anormaux ne se divisant pas seraient responsables de la réponse anormale à la phytohémagglutinine et de l'impossibilité de sensibiliser ces sujets au dinitrochlorobenzène.

Ceux-ci pourraient se fixer et proliférer au niveau d'organes variés donnant naissance à des lymphomes ou à des pseudo-lymphomes. Ils pourraient aussi s'accumuler dans des territoires où existe un système local particulier d'élaboration puis d'excrétion d'IgA, ce qui est le cas des organes électivement touchés par le syndrome "sec" (parotide, glande lacrymale, nez, bronches, estomac).

A partir de ce mécanisme pathogénique général, on peut opposer deux types de manifestations respiratoires du syndrome de GOUGEROT-SJOGREN :

- d'une part, les pseudo-lymphomes siégeant dans le parenchyme pulmonaire et qui forment des tumeurs dont la bénignité ou la malignité n'est pas démontrée.

- d'autre part, les bronchites et les broncho-pneumopathies aiguës et les fibroses pulmonaires qui dépendent de l'infiltration lympho-plasmocytaire des glandes bronchiques. Celle-ci est responsable des épisodes aigus par la diminution ou l'absence de sécrétion de mucus bronchique.

La fibrose pulmonaire peut être la conséquence de cette hyposécrétion, mais semble surtout due à l'extension de l'infiltration lymphocytaire qui fait place à une fibrose interstitielle.

VI

CONCLUSIONS

Certaines conclusions peuvent être proposées au terme de ce travail mais elles laissent persister de nombreuses incertitudes.

1°) Nous avons observé un cas de syndrome de SJOGREN qui nous semble authentique car il répond à la définition admise selon les normes les plus récemment définies par l'Ecole de Bethesda :

- femmes de plus de 40 ans
- oeil sec et bouche sèche
- atrophie de la glande salivaire avec dystrophie acquise des canaux objectivée par la sialographie
- polyarthrite rhumatoïde avec sérologie positive.

L'extension du syndrome "sec" à une composante cutanée, digestive ou génitale, n'était pas enregistrée. Il est vrai que notre patiente n'avait subi ni tubage gastrique ni gastroscopie ni exploration des sécrétions vaginales.

2°) L'intérêt de ce cas nous semble reposer la coexistence :

- d'une part, de phénomènes bronchitiques reconnus de longue date au cours de cette affection, mais liés chez notre malade au développement de bronchectasies objectivées par la bronchographie, anomalies que seules, ont révélé quelques observations privilégiées (6,8).

- d'autre part, d'une fibrose interstitielle diffuse décelable sur les radiographies pulmonaires et confirmée par un important déficit de la diffusion alvéolo-capillaire lié à un syndrome fonctionnel d'insuffisance respiratoire restrictive.

Nous devons cependant reconnaître que la chute de la TLCO, bien que dépassant proportionnellement la chute de la capacité vitale, ne prendrait toute sa valeur que mesurée en apnée.

3°) Le support lympho-exocrinien à l'origine du syndrome "sec" n'a pu trouver sa preuve histologique, la biopsie n'ayant pas été réalisable, ni au niveau des glandes salivaires, ni par bronchoscopie ainsi que les suggèrent les récents travaux.

4°) En revanche, la vraisemblance d'un désordre immunitaire nous a été suggérée par plusieurs indices mais fragiles et incomplets :

- longue phase d'infection chronique des bronches ayant précédé la découverte de bronchectasies, peut être liée à une hypogammaglobulinémie dont l'épisode diarrhéique initial aurait été l'élément causal ? ou déjà la conséquence ?..

- vraisemblance de la nature auto-immune de la "connectivite" d'accompagnement en raison de la présence du facteur rhumatoïde, du syndrome de RAYNAUD, de la sclérodactylie bien qu'aucun argument biologique décisif n'en ait été apporté, en l'absence d'anticorps anti-organes et anti-ADN.

- possibilité déjà évoquée d'un déficit immunitaire à l'origine de la longue phase initiale de troubles bronchitiques. Mais la preuve n'en a pas été fournie en l'absence des tests de l'immunité à médiation cellulaire (test au DNCB..) de l'immunité humorale (dosage des immunoglobulines et des anticorps spécifiques et du dosage des IgA de sécrétion bronchiques et salivaires).

- il n'existait pas à notre connaissance d'anomalies thymiques que l'on sait fréquentes au cours des maladies auto-immunes et des déficits de l'immunité.

5°) En définitive :

- nous pouvons retenir chez notre malade l'association d'un syndrome oculo-salivaire à un polyarthrite rhumatoïde

sérologiquement confirmée et à d'importants désordres respiratoires : bronchectasies et fibrose interstitielle diffuse pulmonaire.

- L'invasion lymphocytaire aujourd'hui évoquée y apparait très vraisemblable pour expliquer autant le "syndrome sec" que les désordres bronchiques et alvéolaires.

- A défaut du critère décisif fourni par une biopsie salivaire, bronchique ou pulmonaire, certains indices permettent d'évoquer la stimulation lymphocytaire consécutive à un dérèglement du système immunitaire : présence du facteur rhumatoïde, sclérodactylie, syndrome de RAYNAUD, leucopénie.

Telle serait la signification donnée à notre observation par les plus récentes acquisitions sur la nature immunologique du syndrome de SJOGREN dans ses multiples déterminations.

VII- BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ELLMAN (P.) et WEBER (F.P.), SJOGREN's disease with dryness of the bronchial mucosa and uncertain lung lesion
BRIT. MED. J. 1949 , 1 , 304-305
- 2 - READER (S.R.), WHYTHE (H.M.) et ELMES (P.C.), SJOGREN's disease and rheumatoid arthritis,
ANN. RHEU. DIS. 1951 , 10 , 288-297
- 3 - WIGLEY (S.C.) et EGAN (J.B.), Pulmonary infection in SJOGREN's disease (kerato-conjunctivitis sicca) : a report of a fatal case,
MED. J. AUST. 1955 , 2 , 371-374
- 4 - LEHEUZÉY (P.); le syndrome de GOUGEROT-SJOGREN.
THESE PARIS 1955
- 5 - BUCHER (G.) et REID (L.), SJOGREN's syndrome ; a report of a fatal case with pulmonary and renal lesions,
BRIT. J. DIS. CHEST. 1959 , 53 , 237-252
- 6 - SILBINGER (M.L.) et PATERSON (C.C.Jr.), SJOGREN's syndrome. Its roentgenographic features
AMER. J. ROENTGEN. 1967 , 100 , 554-558
- 7 - Clinical staff conference, Clinical, pathologic and serologic studies in SJOGREN's syndrome,
ANN. INTERN. MED. 1964 , 61 , 509-530
- 8 - VERAN (P.), MOIGNETEAU (Ch.) et KERANGUEVEN (M.),
Syndrome de GOUGEROT-SJOGREN Avec atteinte bronchique
J. MED. NANTES 1961 , 1 , 233-242
- 9 - CIURANA (A.J.), MICHEL (H.) et BERTRAND (L.), syndrome de GOUGEROT-SJOGREN et fibrose pulmonaire interstitielle diffuse. Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen. Séance du 19 novembre 1965. Résumé dans :
PRESSE MED. 1966 , 74 , 1332

- 10 - CATTERAL (M.) et ROWEL (N.R.), Respiratory function studies in patients with certain connectivite tissue diseases,
BRIT. J. DERM. 1965 , 77 , 221-225
- 11 - DENKO (C.W.) et BERGENSTAL (D.M.), The sicca syndrome (SJOGREN's syndromes),
ARDH. INTERN. MED. 1960 , 105 , 849-858
- 12 - DOUROV (N.), STERNON (J.), DE COSTER (A.) et CHAILLY (P.)
Thymome malin, myasthénie, thyroïdite, syndrome de GOUGEROT-SJOGREN, bloc alvéolo-capillaire. A propos d'un cas,
ANN. ANAT. PATH. 1968 , 13 , 201-216
- 13 - BLOCH (K.J.), BUCHANAN (W.W.), WOHL (M.J.) et BUNIN (J.J.) SJOGREN's syndrome. A clinical, pathological and serological study of sixty two cases,
MEDICINE (BALTIMORE), 1965 , 44 , 187-231
- 14 - CAMUS (J.P.), EMERIT (I.), REINERT (Ph.), GUILLIEN (P.)
CROUZET (J.) et FOUROT (J.), sclérodermie familiale avec syndrome de SJOGREN et anomalies lymphocytaires et chromosomiques,
ANN. MED. INTERNE 1970 , 121 , 149-161
- 15 - COURY (C.), RULLIERE (R.), DELEPIERRE (F.) et SAIGOT (T.). Les manifestations respiratoires au cours du syndrome de GOUGEROT-SJOGREN (à propos de 2 observations).
LE POUMON ET LE COEUR 1972 , 28 , n°1 , 11-20 , 6 FIG
- 16 - LEMERCIER (J.P.) et MICHEL (M.J.). Les manifestations respiratoires du syndrome de GOUGEROT-SJOGREN
SEM. HOP. PARIS 8 AV. 1973 , N°17 , 1227-1231 , 6 FIG.
- 17 - ASTORGA (G.), ANDREIS (M.), GRUENWALD (H.), SILVA (C.) et SCIAFFINO (M.), Syndrome de SJOGREN, fibrosis pulmonar difusa y complejos intermedios circulantes,
REV. MED. CHILE 1970 , 98 , 633-636

- 18 - CARDELL (B.S.) et GURLING (K.J.), Observations on the pathology of SJOGREN's syndrome,
J. PATH. BACT. 1954 , 68 , 137-146
- 19 - CIURANA (A.J.), MICHEL (H.) et BERTRAND (L.). Syndrome de GOUGEROT-SJOGREN et fibrose interstitielle pulmonaire diffuse.
J. MED. MONTPELLIER AV. 1966 , 1 , n°4 , 181-186
- 20 - Clinicopathologie conférence, SJOGREN's syndrome,
AMER. J. MED. 1964 , 37 , 578-591
- 21 - CREWS (S.J.) et WHITFIELD (A.G.W.), SJOGREN's syndrome
POSTGRAD. MED. J. 1963 , 39 , 324-336
- 22 - ELLMAN (P.), WEBER (F.P.) et GOODIER (T.E.W.). A contribution to the pathology of SJOGREN's disease.
QUART. J. MED. 1951 , 20 , 33-43
- 23 - ESCANDE (J.P.), Syndrome de GOUGEROT-SJOGREN.
MONOGRAPHIES DU COLLEGE DE MEDECINE DES HOPITAUX DE PARIS, I VOL., 1970, L'EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANC.
EDIT. PARIS
- 24 - GOUGEROT (H.). Insuffisance progressive et atrophie des glandes salivaires et muqueuses de la bouche, des conjonctives (et parfois des muqueuses nasale, laryngée, vulvaires). Sécheresse de la bouche, des conjonctives, etc...
BULL. SOC. FRANC. DERM. SYPH. 1925 , 35 , 376-379
- 25 - GUMPEL (J.M.). Syndrome de SJOGREN avec fibrose pulmonaire, purpura hyperglobulinémique de WALDENSTROM et paralysie immune
PROC. ROY. SOC. MED. AV. 1971 , 64 , n°4 , 397
- 26 - KARLISH (A.J.). Altérations pulmonaires dans le syndrome de SJOGREN
PROC. ROY. SOC. MED. OCT. 1969, 62 , n°10, 1042-1043

- 27 - TALAL (N.). SJOGREN's syndrome
BULL. RHEUMAT. DIS. 1966 , 16 , 404-408
- 28 - TALAL (N.), SOKOLOFF (L.) et BARTH (W.F.). Extrasalivary
lymphoid abnormalities in SJOGREN's syndrome (reticulum
cell sarcoma, "pseudolymphoma", macroglobulinemia)
AMER. J. MED. 1967 , 43 , 50-65
- 29 - TOMASI (T.B.), FUDRBERG (H.H.) et FINBY (N.), Possible
relationship of rheumatoid factors and pulmonary disease
AMER. J. MED. 1962 , 33 , 243-248
- 30 - VANSELOW (N.A.), VERNON (N.D.), ANGELL (D.C.) et DUFF (I.)
A clinical study of SJOGREN's syndrome,
ANN. INTERN. MED. 1963 , 58 , 124-135
- 31 - WHITEHOUSE (A.C.), BUCKLEY (C.E.), NAGAYA (H.) et
Mc CARTER (J.), Macroglobulinemia and vasculitis in
SJOGREN's syndrome
AMER. J. MED. 1967 , 43 , 609-619
- 32 - ESCANDE (J.P.). Le syndrome de SJOGREN situation nosolo-
gique.
REVUE DU PRAT. TOME XIX N° 30 1969
- 33 - ESCANDE (J.P.) et DEGOS (R.). Le syndrome de GOUGEROT-
SJOGREN
PRESSE MED. 76 N° 28 29 JUIN 1968, 1421-1423

Par délibération de son conseil en date du 10 novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération du
Conseil d'Université en date du
14 décembre 1973
Le Président de l'Université de CAEN

